Hypophysenvorderlappen
und
Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Henryk Domb
aus Kalisz.

Tag der Promotion: 17. Juli 1935.

Buchdruckerei Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstr. 21

236

Gedruckt mit Genehmigung
der
medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berli

---

Dekan: Prof. Dr. Magnus
Referent: Prof. Dr. M. Rosenberg
Korreferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Diabetes mellitus wird heute auf Grund seiner führenden Stoffwechselsymptome unter die Stoffwechselerkrankungen eingereiht, wobei wir in erster Linie an Störungen des Kohlehydrathaushaltes, sekundär aber an eine solche der Eiweißkörper und Fette denken. Die Arbeiten von Mering und Minkowski (107, 108) haben das Pankreas in das Zentrum der organätiologischen Diskussion des Diabetes mellitus gestellt. Diese absolute Fixierung des Krankheitsbildes an das Pankreas ist durch die Darstellung des Insulins (Banting und Best (9)) und seine Wirkung, die dem Arzt in schweren Fällen am Krankenbett den therapeutischen Schlüssel in die Hand gab, noch mehr befestigt worden. Heute ist man in der Lage, den Diabetes mellitus durch wirksame Substitutionstherapie zu beherrschen, eine Tatsache, deren theoretischer Unterbau in der Feststellung gipfelt. Diabetes ist Mangel an Insulin (M. Rosenberg (128)) — ein von namhaften Autoren (von Noorden (114), M. Rosenberg (128)) wiederholt eingenommener Standpunkt —. Jedoch gerade die aufmerksame Kritik der ungeheuren therapeutischen Erfolge des Insulins führte zu einer Beschäftigung mit gewissen „insulinrefraktären" und „extrainsulären" Fällen, die abweichend vom Normalen auf Insulin reagierten, und dadurch zu einer Neuaufrollung der organätiologischen Diskussion des Diabetes, der so aus einem Stoffwechselproblem wiederum zum Regulationsproblem wurde (L. Pollak (118)). Wir wissen, daß die innersekretorischen Drüsen in bestimmten gegenseitigen Beziehungen stehen (z. B. Falta'sches Dreieck) und in ihrer Wirkungsweise eng miteinander verflochten sind. In den letzten Jahren ist die Rolle der Hypophyse in dem „Inkretorium" (H. Poll) wesentlich in den Vordergrund der Diskussion gerückt. Dies gilt u. a. vom Kohlehydratstoffwechsel.

Bereits vor der Insulin-Aera wurde die Forderung nach *Abtrennung eines hypophysären Diabetes* gegenüber einem rein pankreatischen und gemischt-pankreatisch-hypophysären Diabetes erhoben (Brugsch (23)). Heute allerdings wissen wir, daß die Begründung dieser Forderung durch Brugsch (hypertrophi-

scher Inselbefund bei diabetischen Akromegalikern, Polyurie und gewisse umstrittene (Franchini (55)) experimentelle Ergebnisse (L. Borchardt (20)) nicht aufrechtzuerhalten ist. Dies gilt im besonderen von den experimentellen Befunden, welche erwiesen haben, daß es sehr wesentlich ist, die Wirkungen der verschiedenen Teile der Hypophyse streng voneinander zu trennen. Diese Forderung hat sich damals — nicht zuletzt unter dem eindrucksvollen Siegeszug des Insulins — nicht durchsetzen können. *Welche Tatsachen sprechen für eine hypophysäre Entstehung eines echten Diabetes? Sicher ist einzig die Häufigkeit des Vorkommens von Diabetes mellitus bei Akromegalie; auch die Schwangerschaftsglykosurie wäre in diesem Zusammenhang zu erwähnen.*

Bei dem klinisch charakteristischen Bild der Akromegalie — der typischen Ueberfunktionsstörung des Hypophysenvorderlappens (abgekürzt: HVL) (Putnam (120)) — handelt es sich pathologisch-anatomisch um ein Adenom des HVL (Berblinger (12)), mit starker Vermehrung der eosinophilen Zellen. Nach Cushing (38) führt das acidophile Adenom — als häufigster Tumor des HVL — klinisch immer zur Akromegalie.

Loeb (95) hat als Erster auf das häufige *Zusammentreffen von Akromegalie und Diabetes* hingewiesen und bereits 19 derartige Fälle zusammengestellt, ein Zusammenhang, der inzwischen vielfach u. a. von besonderen Kennern beider Erkrankungen (Cushing (40), v. Noorden (114)), in letzter Zeit bestätigt worden ist. Die Kasuistik des Vorkommens von Diabetes bei Akromegalie ist seitdem erheblich angewachsen (23, 40, 117, 150 u. a.).

Wir wissen, daß viele dieser Akromegaliker unter strengen Ernährungsbedingungen Zucker im Urin ausscheiden (H. Lucke (96)), der manchmal nur kleinste Mengen, manchmal aber über 1000 gr. (Ravaut (122) pro Tag betragen kann. Diese Glykosurien sind ihrer klinischen Gewichtigkeit also durchaus verschieden: Es gibt Akromegaliker mit leichterer und nur gelegentlicher Zuckerausscheidung und solche mit schweren Störungen des Kohlehydrathaushalts mit allen ihren Folgen, d. h. klinisch ausgesprochene Diabetiker, belanglose Glykosurie und alle Uebergänge zwischen diesen Extremen.

Die Durchsicht der statistischen Angaben der Weltliteratur zur Frage der Häufigkeit des Diabetes bei Akromegalie ergibt beträchtliche Differenzen. Sie schwankt zwischen 9% (Arnold 1894 (7)) und 40% (L. Borchardt 1908 (20)). Hansemann (66) (1897) fand unter 97 Fällen von Akromegalie bei 12 Patienten Glykosurie, d. h. also in 9%, Hinsdale (70) (1898) unter 130 Fällen in 11% Diabetes. Die Untersuchung von L. Borchardt ergab unter 176 Akromegalie-Fällen 35,5% Diabetes und 8 Fälle von alimentärer Glykosurie, d. h. also im ganzen 40%. Dawidoff u. Cushing (40) fanden unter ihren 100 selbstbeobachteten Akromegalikern bei jedem vierten Glykosurie und ungefähr bei jedem achten einen klinisch ausgesprochenen Diabetes. *Zusammenfassend läßt sich das Vorkommen von Diabetes bei Akromegalie in ein Viertel bis ein Drittel der Fälle als sicher annehmen.* (Wilder (147)). Eine kritische Auswertung der Statistik stößt schon deshalb zunächst auf Schwierigkeiten weil jeder Autor unter Diabetes etwas anderes verstanden hat (Dawidoff und Cushing (40)), denn besonders in der älteren Literatur wird die gelegentliche Glykosurie nicht ganz vom wahren Diabetes unterschieden (John (83)), und die Diagnose des Diabetes meist auf Grund der Urinuntersuchung vorgenommen. Außerdem wird häufig der statistisch unzulässige Fehler gemacht, Prozentzahlen bei nur einzelnen Fällen auszurechnen (John (83): zwei von sieben Fällen). Ferner dürfte es höchst unwahrscheinlich sein, daß sich die Prozentzahl des Diabetes bei Akromegalie zwischen 1898 und 1908 verdreifacht haben sollte (Dawidoff u. Cushing (40)). Ob man jedoch mit Dawidoff u. Cushing berechtigt ist, die psychische Komponente „zum Zwecke des besonders nachdrücklichen Hinweises" „beim Statistiker für diese Erhöhung in Rechnung zu setzen, erscheint durchaus fraglich, besonders, da diese Autoren zugleich eingestehen, daß der von ihnen errechnete Prozentsatz bei dauernder klinischer Beobachtung der Patienten von 12% auf sicherlich 25% angewachsen wäre.

Die letzte Tatsache weist uns auf einen sehr wesentlichen Punkt der Akromegalie-Glykosurie, nämlich auf ihren *Verlauf*, hin. Bereits Strümpell (138) war der eigentümlich sprunghafte Wechsel der Glykosurie aufgefallen, die zeitweise stark schwankt

„trotz absichtlicher Darreichung von Kohlehydraten". Neben typischer Verlaufsart weist der Akromegaliediabetes oft einen eigentümlich *wellenförmigen Verlauf* auf (Wilder (147), mit *Spontanheilungen* (Dawidoff u. Cushing (40) und v. Noorden (113)). Ist nur eine Glykosurie vorhanden, so zeichnet sie sich oft durch große sporadische Schwankungen aus und folgt nicht so regelmäßig wie die Glykosurie des gewöhnlichen Diabetes, dem Wechsel der Nahrungszufuhr (v. Noorden (113)). So berichtet Funzi (62) über einen Fall von schwerem Diabetes bei Akromegalie, der nach neunjähriger Dauer spontan völlig schwand. Im Fall von Buda und Jancso (26) waren zeitweise mehrere Prozent Zucker im Harn festgestellt, während zu anderen Zeiten der Patient ganz unabhängig von der Nahrung vollständig zuckerfrei war. Nach wechselnder Glykosurie kann dann aber doch, trotz zeitweiliger Aglykosurie, der Tod im Coma erfolgen (54, 66, 138), andererseits können selbst Fälle, die zu einem ausgeprägten Coma geführt haben, ausheilen (Lichtwitz (94)).

Dieses Verhalten ist für den primär pankreatogenen Diabetes derart ungewöhnlich, daß man in solcehn Fällen — wie auch Lucke (96) betont — an eine andere Genese denken muß. Eine Erklärung für dieses sprunghafte Verhalten des Zuckerstoffwechsels bei Akromegalie wäre das gleiche Verhalten des Grundleidens.

Dieses für den gewöhnlichen Diabetes aus dem Rahmen fallende Verhalten war die Ursache, den akromegalischen Patienten mit den Kriterien des Zuckerstoffwechsels (Verhalten des Blutzuckers, Reaktion auf Insulin und Adrenalin) zu untersuchen.

Viele der akromegalischen Kranken haben erhöhten *Blutzuckerspiegel* (Lucke (96)). Die Angaben über den Nüchternblutzucker schwanken zwischen 148/190 mg% (Wislicki (150)), 200 mg% (Dawidoff u. Cushing (40)) bis 600 mg% (Ulrich (143)). Demgegenüber ist auch über Nüchternwerte von 87 bezw. 97 mg% beim diabetischen Akromegaliker berichtet worden (Dibold (42)). Diejenigen Fälle von Akromegalie, bei denen es zu keiner Blutzuckererhöhung kommt, werden von Wilder durch den nicht obligatorischen, aber häufigen Befund

der Splanchnomegalie (Biedl (15)) zu erklären versucht. Ueber die Form der alimentären Hyperglykämie gehen die Ansichten der Autoren auseinander. Lucke (96) ist der Meinung, daß die alimentäre Hyperglykämie abnorm klein ausfällt und man nach Belastung mit Traubenzucker niedrige Blutzuckerwerte erhält, während v. Noorden (114) den Verlauf der Blutzuckerkurve nach Belastung derjenigen Form für ähnlich hält, die den leichteren Fällen von Diabetes eigen ist. Dagegen soll nach Meinung von Cushing (40) die Hyperglykämie nach intravenöser Zuckerbelastung sogar erhöht sein. Diese letzte Meinung würde mit den Beobachtungen von Wislicki (150) gut übereinstimmen, in denen nach peroraler Glykosezufuhr der Blutzucker weit über die Norm stieg und das Ausgangsniveau sehr verzögert erreichte.

Nach *Traubenzuckerbelastung* wurden besonders tiefe sekundäre Hypoglykämien — mit starker Unterschreitung des Ausgangswertes (Dibold (42), Oppenheimer (117)) — beobachtet (94, 96, 42), was ja entgegen den Befunden der mangelnden sekundären Hypoglykämie beim gewöhnlichen Diabetes nach der Meinung von Lucke (96) ein Beweis dafür sein soll, daß der akromegale Diabetiker in seiner endogenen Insulinproduktion nicht geschädigt ist. Dieser Autor hält das Symptom der tiefen sekundären Hypoglykämie für wichtig, wenn auch nicht für spezifisch für die Akromegalie. Nach Depisch und Hasenöhrl (41) ließe sich aus dieser Feststellung auf ein besonders funktionstüchtiges Inselparenchym schließen. Mit der von ihnen angegebenen Methode fanden diese Autoren bei zwei Fällen normale, Oppenheimer (117) sogar verstärkte Funktion des Inselapparates.

Abschließend läßt sich zu diesem Punkte wohl sagen, daß Patienten mit Akromegalie auch in Abwesenheit einer spontanen Glykosurie gewöhnlich *erniedrigte Kohlehydrattoleranz* aufweisen (Dawidoff u. Cushing (40), John (83)), so daß diese Patienten bei einer kohlehydratreichen Nahrung, die vom gesunden Organismis kaum als Belastung empfunden wird, leicht alimentär glykosurisch werden. Im weiteren Verlauf kann sich diese erniedrigte Kohlehydrattoleranz verlieren und einer Erhöhung der Toleranz für Zucker Platz machen (Wilder (147)), wobei die Nierenschwelle erhöht sein kann und Patienten mit

Nüchternblutzucker zwischen 150 u. 180 mg% bei gewöhnlicher Kost keine Glykosurie aufweisen und nach Traubenzuckerbelastung zwar der Blutzucker auf 300 mg% ansteigen kann, die ausgeschiedene Zuckermenge jedoch relativ niedrig sein kann. (Lucke (98)).

Nach Umber und M. Rosenberg (144) sind die Glykosurien *extrainsulinärer* Genese in ihrer Zuckerausscheidung *insulinrefraktär*. Wie verhält sich nun der Akromegalie-Diabetes gegenüber dem Insulin? Es sind Fälle mit hypophysären Störungen beschrieben worden, die in ihrer Glykosurie insulinresistent waren. M. Rosenberg fand bei zwei Fällen keinen Einfluß des Insulins auf den Harnzucker, einmal sogar Erhöhung der Glykosurie bei steigender Insulindosis, während Dawidoff u. Cushing (40) der Meinung sind, daß Insulin den Diabetes des Akromegalikers zwar beeinflußt, jedoch viel schwächer, als bei den gewöhnlichen Formen von Diabetes ohne Hyperpituitarismus. Diese Insulinunempfindlichkeit kann derart extrem werden, daß — wie in dem von Ulrich (143) beschriebenen Fall — unter Anwendung kleiner Insulindosen der Blutzucker von 400 auf 600 mg% ansteigt. Es wird darauf hingewiesen, daß die starke Insulinunempfindlichkeit der Akromegalen bei eintretendem Coma sehr gefährlich werden kann (Lucke (98)), denn die Blutzuckersenkung durch Insulin ist sehr bescheiden. Von Lucke (99) wird betont, daß bei schwerem Diabetes überhaupt keine Reaktion auf Insulin vorhanden sei. Demgegenüber sprechen andere Autoren von normaler Insulinwirkung bei Akromegalie (Grevenstuk und Laqueur (65), Sachs und Macdonald (129)). Blum u. Schwab (16) (Beobachtung von zwei Patienten) vertreten die Meinung, daß die Insulinwirkung im Prinzip die gleiche ist, wie beim Pankreas-Diabetes und die eingetretene Glykosurie auf Insulin zurückgeht. Einer der von John (83) berichteten Fälle reagiert normal auf Insulin und Diät, wobei in diesem Falle die für den Diabetes der Akromegaliker charakteristische spontane Wendung zur Normoglykämie erfolgte. Auch Wislicki (150) beobachtete eine deutliche Wirksamkeit des Insulins in einem Falle, in einem anderen eine Scheinresistenz. Deshalb wird von anderen Autoren die Reaktionsbereitschaft gegenüber dem Insulin differenzial-dia-

gnostisch zur Frage einer pankreatogenen oder extrainsulinären Genese einer Glykosurie für nicht verwertbar gehalten (Blum u. Schwab (16)).

Wie sehr dies Teilgebiet einer systematischen Nachuntersuchung bedarf, mag durch die Tatsache bewiesen werden, daß so gute Kenner der Materie wie Dawidoff u. Cushing an anderer Stelle entgegen ihrer vorigen Meinung sagen: Der hypophysäre Diabetes reagiert genau so auf Insulin wie der pankreatogene. Diese *Unsicherheit* wird noch gesteigert durch die Beobachtung eines Falles, in dem der Blutzucker auf Insulin besonders stark reagierte (Fernbach (52)).

Die Adrenalinwirkung ist nach Lucke (96, 98) abnorm klein, geringer als beim Normalen, während wir doch vom pankreatogenen Diabetes wissen, daß er sehr stark auf Adrenalin reagiert. Eine auffallende Form der hypoglykämischen Nachphase konnte nicht festgestellt werden (Lucke (96)).

Woher kommt es nun, fragt J. Wilder (147), wenn man einen kausalen Zusammenhang des Diabetes mit der HVL-Affektion annimmt, daß der Diabetes in einem Akromegaliefall auftritt und im anderen nicht? Dieser Autor glaubt, die Antwort durch den Hinweis auf die *Splanchnomegalie* gefunden zu haben. Je nachdem, ob sie den inkretorischen Inselapparat ergreift oder nicht, bleibt Diabetes bezw. Glykosurie aus, oder treten sie auf. Jedoch wird von dieser Theorie später noch ausführlich zu sprechen sein.

Den Abschluß der *Klinik* des Diabetes bei Akromegalie muß folgende Erwägung bilden: Nehmen wir den ursächlichen Zusammenhang zwischen dem hyperpituitaristischen Krankheitsbild und dem Zuckerstoffwechsel an, so ist die Beantwortung der Frage wie sich die Verhältnisse nach Beseitigung des Hyperpituitarismus gestalten, sehr entscheidend für den gesamten Fragenkomplex. Verschiedene Autoren (Dawidoff u. Cushing (40), Ellis u. Trumbull (46)) teilen mit, daß nach Operation des HVL-Tumors (teilweise Abtragung) die Kohlehydrattoleranz steigt, darunter Fälle (Dawidoff u. Cushing (40)), in denen sofort nach der Operation Harnzuckerfreiheit bei 200 mg% Blutzucker eintrat. Cushing (37), geht soweit, dies für den wichtigsten Maßstab der gelungenen Operation zu

halten. Auch Bestrahlung der Hypophyse soll günstige Wirkung auf die Glykosurie haben (Wilder (148)). Dagegen steht eine Beobachtung von Oppenheimer (117), daß sich nach Operation des HVL-Tumors Diabetes einstellte und eine andere von Ulrich (143), die von Wiederauftreten von Zucker nach operativem Eingriff berichtet. John (83) hält die Erfolge der älteren Operationsstatistik in bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel für nicht beweiskräftig. Denn einerseits ist dort nicht nur ungenügend zwischen Glykosurie und Diabetes unterschieden worden und andererseits ist der Diabetes meist nicht geheilt worden, sondern da, wo er gewichen ist, soll er der Diät gewichen sein. Dieser Kritik ist durchaus zuzustimmen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Häufigkeit der diabetischen Komplikation bei der Akromegalie auffallend ist und dafür spricht, daß im HVL eine Substanz sich befindet, die im Kohlehydratstoffwechsel eine diabetesfördernde Rolle spielt. Immerhin sind diese Fälle ziemlich selten und wir können auch bei diesem „hypophysären Diabetes" nicht mit der gleichen Sicherheit die ätiologische Beziehung nachweisen wie beim insulinogenen Diabetes, von dem wir wissen, daß Pankreasexstirpation gesetzmäßig zum Diabetes führt.

An die Besprechung der akromegalen Ueberfunktionsstörung des HVL schließt sich zwangsläufig ein anderer Zustand an, der gleichfalls mit Hyperpituitarismus einhergeht: *Die Gravidität.*

Seit den Untersuchungen von Comte (31) wissen wir von dem Bestehen einer spezifisch veränderten sog. „Schwangerschaftshypophyse", wobei die festgestellte Gewichtsvermehrung dieses Organs als Folge einer Hyperplasie und Hypertrophie des HVL gedeutet wurde. Diese Befunde wurden mehrfach von französischen und italienischen Autoren bestätigt. Das Gewicht der Schwangerschaftshypophyse beträgt 0,7—1,26 g (Berblinger (12), gegenüber einem Normalgewicht von ca. 0,6 g. Durch die Untersuchungen von Erdheim und Stumme (47) ist hierbei das Auftreten einer neuen Zellart, der Schwangerschaftszellen erwiesen worden, die eosinophilen Zellen scheinbar im mikroskopischen Bilde zurückgedrängt werden. Die absolute Zahl der Eosinophilen bleibt konstant, ihre Größe allerdings nimmt ab. Auch haben uns diese Autoren eine Umwandlung der chromophoben Hauptzellen in die chromophilen Schwangerschaftszellen gelehrt. Auf der Höhe der Schwangerschaft finden wir eine Ansammlung der Schwangerschaftszellen, die an eine adenomartige Hyperplasie erinnern (Biedl (15)).

Nach der Geburt erfolgt eine Rückbildung dieser Hypophysenveränderungen (Berblinger (12)). Außerdem wissen wir heute durch Untersuchungen von Aschheim und Zondek (153), daß die Schwangerschaft durch eine wahre Ueberschwemmung des Organismus mit dem HVL-Hormon „Prolan" ausgezeichnet ist.

Die Klinik der Schwangerschaft ergibt ein Korrelat dieses anatomischen Substrates in folgender Beobachtung: Wir wissen, daß sich in der zweiten Hälfte der Gravidität leichte *abortiv* akromegale Symptome einstellen (Ehrhardt (44), Lichtwitz (94)). Bei Jugendlichen kann es im Anschluß an die erste Schwangerschaft zu einem gesteigerten Knochenwachstum kommen (physiologische Akromegalie). Diese Leistungssteigerung des HVL bewegt sich meist im Bereich des nicht Krankhaften, aber diese Veränderungen bergen doch einen Keim zur Akromegalie in sich, um so mehr, als sich diese Krankheit in einem gewissen Prozentsatz an die Schwangerschaft anschließt (Kehrer (85)). So wurde z. B. von Marek (106) ein Fall von Akromegalie mitgeteilt, die sich im achten Monat der Schwangerschaft entwickelte und sechs Wochen post partum spontan verschwand, was mit den Untersuchungen von Erdheim und Stumme gut in Einklang zu bringen ist. Diese Verhältnisse eines Hyperpituitarismus in der Gravidität legen es nahe, das Verhältnis der Schwangerschaft zu evtl. Störungen des Zuckerstoffwechsels zu diskutieren.

Es ist bekannt, daß ein latenter Diabetes in der Schwangerschaft durch die Stoffwechselüberlastung ohne Zusammenhang mit der Hypophyse manifest werden kann, dieser Diabetes jedoch reagiert durchaus normal auf Insulinzufuhr, ist also in seiner Entstehungsweise durchaus als pankreatogen zu betrachten (M. Rosenberg (126)). Wir kennen jedoch eine Kohlehydratstoffwechselstörung in der Schwangerschaft, deren Verhalten mehr für extrainsuläre (evtl. sogar hypophysäre) Genese spricht. Es handelt sich hierbei um die sog. *Schwangerschaftsglykosurie.*

Die Neigung der Schwangeren zur Glykosurie ist größer, als die der Nichtschwangeren (M. Rosenberg (126)), jedoch sind die Angaben über die Häufigkeit der Glykosurie bei Graviden sehr divergent. Sie werden teils mit 12% (Reichen-

stein (123)), teils mit 40% (Lépine (93)) aller Graviden angegeben. M. Rosenberg hält diese Zahlen für zu hoch, er selbst hat nur 10 derartige Fälle beobachten können und glaubt, daß sich unter den 40% auch Lactosurien verbergen. Dieses Bild der Schwangerschaftsglykosurie (Frank (56; 57 Novak und Mitarb. (116)) bezeichnet sich durch eine Zuckerausscheidung in der Gravidität bei normaler Blutzuckerhöhe und einem spontanen Verschwinden nach dem Geburtsakt aus. Es hebt sich vor allem durch die Geringfügigkeit der Glykosurie ab, wobei es sich meist nur um wenige Gramm handelt, die Glykosurie evtl. aber die Höhe von 30—40 gr. erreichen kann. Der Blutzucker ist meist normal bezw. subnormal, selten erhöht (maximal 150 mg%). Die Glykosurie ist von der Nahrung sehr wenig abhängig.

Vor allen Dingen ist die Schwangerschaftsglykosurie insulinrefraktär und verschwindet niemals durch Insulin (M. Rosenberg (126)).

Die Nierenschwelle ist bei dem Bild der Schwangerschaftsglykosurie abnorm niedrig (Frank (56)). Während beim Gesunden Zucker im Harn erst bei Blutzuckerwerten um 170/180 mg% eintritt, wird hier bereits Glykosurie bei Werten von 125 mg% beobachtet. *Die Glykosurie verschwindet unmittelbar oder wenige Tage nach der Entbindung* (Frank (57)). Diese Beobachtungen der Klinik widerlegen die Meinung Luckes (96), daß der Kohlehydratstoffwechsel während der Schwangerschaft keine Veränderungen zeigt, die den Befunden der diabetischen Störung des Akromegalen nahekommen.

Bei einer gemeinsamen Betrachtung beider Ueberfunktionsstörungen — der Akromegalie und der Schwangerschaftsglykosurie — muß auffallen, daß nach Meinung von Dawidoff und Cushing (40) das chromophobe Adenom des HVL im Gegensatz zum chromophilen selten von Glykosurie begleitet wird, ein theoretisch vielleicht nicht unwichtiger Umstand.

Wenn wir der Hypophyse überhaupt einen Einfluß auf die Pathogenese des Diabetes einräumen wollen, so wäre von großer Wichtigkeit folgende Frage zu erörtern:

Was wissen wir heute über *anatomische Veränderungen* der Hypophyse bei Diabetikern?

Fry (60) hat (1915) durch Untersuchung an Diabetikerhypophysen Vermehrung der eosinophilen Zellen der Hypophyse mit Vermehrung des Kolloids als Zeichen einer Hyperaktivität gefunden. Unabhängig von dieser Publikation wies (1920 E. J. Kraus (89) darauf hin, daß der histologische Befund an der Hypophyse bei Diabetes mellitus mit seinen charakteristischen Merkmalen am HVL (pyknotische Kernschrumpfung, abnorme Kerne, Verarmung am eosinophilen Zellbestand mit abnormer Verkleinerung des Organs) als Ausdruck einer automatisch einsetzenden regulatorischen Funktionseinschränkung des insuffizienten Inselapparates zu betrachten sei. Die Nachprüfung dieser Ergebnisse durch Kiyono (87), Schwab (132), Verron (145) bestätigten diese Befunde nur zu einem Teil. Während Schwab u. Kiyono überhaupt keine Verminderung der eosinophilen Zellen beobachteten, beschrieb Verron als einziger in drei von sechs Diabetikerhypophysen „degenerative Veränderungen" der Hypophyse. E. J. Kraus (90) hat dann ähnliche Veränderungen an der Hypophyse der pankreatektomierten Katze beschrieben. Später schränkte dieser Autor (96) seine Befunde dahin ein, daß sie besonders beim Diabetes der Jugendlichen zu finden seien, während sie beim Diabetes der Alten meist fehlten. Hier wäre einzuwenden, daß dieser Befund durch die Beobachtungen der Klinik des Diabates keine Bestätigung findet. Der jugendliche Diabetes ist trotz dieser hypophysären Veränderungen ja gerade der Prototyp des Diabetes beim pankreasdiabetischen Tiere. Gerade diese Form des Diabetes reagiert sehr gut auf Insulin, während der Diabetes der Alten, trotz mangelnder hypophysärer Befunde verhältnismäßig öfter der Insulinbehandlung widersteht oder eine schwächere Insulinwirkung erkennen läßt. Eine Einigung in der Frage dieser Befunde ist heute noch nicht erzielt. Berblinger (12) ist der Meinung, daß zwar Veränderungen der chromophilen Zellen nicht selten wahrgenommen werden, daß aber ihr Zusammenhang mit einer evtl. gestörten inneren Sekretion des Pankreas noch nicht geklärt ist, während Herxheimer (68) demgegenüber die Ansicht vertritt, daß beim menschlichen Diabetes irgendwelche charakteristischen Veränderungen noch nicht festgestellt werden konnten. *Somit läßt sich feststellen, daß eine Klärung*

der gestellten Frage nach Befunden in der Hypophyse von Diabetikern gegenwärtig noch nicht erreicht ist und die Auffassungen keineswegs einheitlich sind.

Werden aber beim Diabetes hypophysäre Anomalien gefunden, so ist die weitere Frage berechtigt: Ruft auch das dem Diabetes konträre Zustandsbild der *Hypoglykämie* hypophysäre Veränderungen hervor?

Bei dem Bild der Spontanhypoglykämie, wie es u. a. durch echte Insulome verursacht werden kann, liegen bisher Beobachtungen über gleichzeitige Veränderungen am HVL nicht vor (Lucke (96). Wir wissen jedoch, daß durch experimentelle Erzeugung eines Hyperinsulinismus Zunahme des Hypophysengewichtes und der eosinophilen Zellen als Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit beobachtet wurde (Eaves (43)). Diesen Hyperinsulinismus erreichte Eaves am Kaninchen sowohl durch tägliche sich über Wochen erstreckende Insulininjektionen, als auch mittels Durchtrennung des rechten n. vagus. Da im rechten Nervus vagus Fasern verlaufen sollen, die die endokrine Funktion des Pankreas tonisch mäßigen, käme bei Unterbrechung dieses Nerven ebenfalls ein Hyperinsulinismus zustande. Collin und Mitarb. (29) registrierten nach Insulin beim Meerschweinchen starke Reaktion der chromophilen Zellen. Muthmann (110) fand bei der Nachprüfung der Untersuchungen von Eaves keinerlei Veränderungen an der Hypophyse, während Arndt (6) keine einheitlichen Verhältnisse feststellen konnte.

Nachdem wir uns im Vorhergehenden mit hypophysären Veränderungen beim Hyper- und Hypoinsulinismus beschäftigt haben, ist es notwendig, festzustellen, ob umgekehrt Erkrankungen oder Funktionsstörungen des HVL mit Beeinflussungen des Kohlehydratstoffwechsels auch *anatomische* Veränderungen im Pankreas hervorrufen.

Ueber die Wirkung gehäufter Injektionen von HVL-Extrakten auf das Pankreas wissen wir, daß es dabei zur Bildung von Pankreasadenomen kommen kann (Putnam (120)): 1 exp. Beobachtung). Anselmino und Hoffmann (2) erreichten durch Injektionen von HVL-Extrakten in jüngster Zeit eine Vergrößerung und Verschmelzung der Inseln, vermehrtes Auftreten neugebildeter Inseln, Kernreichtum, Auftreten von Riesenzellen

und eine unscharfe Begrenzung gegen das Drüsenparenchym. Lucke (96) hat bei denselben Versuchen zwar akromegalieähnliche Erscheinungen, aber keine Veränderungen des histologisch untersuchten Pankreas, bei allerdings niedrigeren Extraktdosen beobachtet.

Die Befunde am Pankreas von diabetischen bezw. glykosurischen Akromegalikern sind überaus verschieden. Atrophisch war das Pankreas in den Fällen: Weichselbaum (146), E. J. Kraus und Reisinger (91) (hydrophisch degenerierte Inseln mit konsekutiver Atrophie), Dawidoff u. Cushing (40), Saltzmann und Olin (130) (Hypoplasie des Pankreas) und Hansemann (66). Der von Hetzel (69) beschriebene Fall zeigte normalen Pankreasbefund. Dagegen verzeichnen die Berichte von Dalemagne (39), Fraenkel u. Mitarb. (54) Pankreashypertrophie. In den Fällen von Amsler (1) und Norris (115) eine auffallende Zunahme und Vergrößerung der Inseln, die in dem Fall von Norris ein geradezu adenomähnliches Aussehen des Pankreas erreicht, während Amsler die Volumenzunahme für eine Folge der Vergrößerung der Inseln hält. M. Rosenberg beobachtete einen Fall von Akromegalie, bei dem es sich um einen klinisch ausgesprochenen Diabetes handelte. Diese Akromegalie kam interkurrent an einer Pneumonie ad exitum. Die autoptische Untersuchung ergab eine Splanchnomegalie mit riesig vergrößertem Pankreas und *relativ* normaler Inselzahl, d. h. also wohl eine *absolut* vermehrte Inselzahl. Dawihoff und Cushing (40) unterstreichen ausdrücklich, sowohl bei einem von Diabetes offenbar genesenen Patienten, als auch bei einem im Coma gestorbenen autoptisch ein normales Inselbild gefunden zu haben. Nun wissen wir ja, daß bei der Akromegalie eine Splanchnomegalie beinahe zum Wesen der Erkrankung gehört (Sternberg (136)), aber doch nicht immer vorhanden ist (Biedl (15)). Diese Splanchnomegalie kann auch das Pankreas ergreifen, jedoch vertritt E.. J. Kraus mit Recht den Standpunkt, daß der Befund reichlicher und hypertrophischer Inseln nichts besagt. Entscheidend ist ihr funktionelles Verhalten, stimmen doch auch beim insulären Diabetes die *anatomischen* Befunde häufig nicht mit den *klinischen* überein.

Bei den gleichfalls hyperpituitär bedingten basophilen Adenomen des HVL *(Morbus Cushing)* zeigen die Pankreasbefunde in einem Fall von Cushing (37) „die Inseln wenig vertreten und atrophisch", bei Bauer und Wassing (11) Pankreaszellen und Inseln mit schlechter Kernfärbung.

Die Berichte über Pankreasbefunde bei *Simmonds'scher* Kachexie sind für unseren Zweck sehr spärlich. Im Falle Thür (142) ist der Befund reichlich vorhandener und ziemlich großer Langerhans'scher Inseln bemerkenswert. In den anderen Fällen war das Pankreas nicht verändert. Innerhalb des meist vorhandenen Rahmens der Splanchnomikrie sind die Pankreasbefunde sehr verschieden. Im Falle Meng (109) sind die Inseln nicht vermindert, im Falle Jakob (82) Pankreas normal, im Falle Tauber (140) Inseln sehr klein, aber stark vermehrt, in einem Fall von Simmonds (133) (terminales Coma) Pankreas nicht vergrößert.

Lagen bei den vorhin dargestellten Ueberfunktionszuständen der Akromegalie und der Schwangerschaftsglykosurie zur Frage des Diabetes verhältnismäßig genauer beobachtete Beziehungen vor, so ist dies bei der jetzt folgenden Erkrankung erheblich unklarer.

In neuerer Zeit ist von H. Cushing (37) ein HVL-Syndrom genauer diskutiert worden, dessen anatomisches Substrat ein basophiles Adenom des HVL sein soll. Dieser *„morbus* Cushing" (gekennzeichnet durch plektorische adipositas, genitale Dystrophie, Osteoporose, vasculären Hypertonus) zeigt eine prozentual ungewöhnlich häufige Glykosurie und Hyperglykämie, die bis zu 263 mg% geht (Fall 12 Cushing (37)).

Die ätiologische Deutung dieses Syndroms ist noch sehr erschwert. Cushing (32) hielt es wegen des häufigen autoptischen Befundes einer Nebennierenhyperplasie im Rahmen der Splanchnomegalie für ein interrenalistisches Krankheitsbild, in seinen neueren Arbeiten (34, 37) jedoch, verläßt er diese Deutung und neigt mehr einer hypophysären Fundierung zu. J. Bauer (10) dagegen betont, daß auch Fälle von Interrenalismus dieselben Symptome wie das basophile Adenom aufweisen können.

5 von den 12 durch Cushing (37) aus der Weltliteratur zusammengestellten Fälle zeigen Glykosurie, bei dreien bestand Hyperglykämie. Die von Keppler (86) und Verron (145) publi-

zierten Fälle von basophilem Adenom weisen Diabetes, der Fall von Bauer und Wassing (11) Glykosurie auf.

Während sich beim Hyperpituitarismus Beziehungen zum echten Diabetes ergeben, wie wir insbesondere im Falle des Akromegalie-Diabetes und der Schwangerschaftsglykosurie gezeigt haben, können wir bei den hypopituitaristischen Krankheitsbildern lediglich die vorliegenden Beobachtungen aufzählen, welche einen Einfluß auf den *Kohlehydratstoffwechsel* mehr oder weniger wahrscheinlich machen.

Unter dem Begriff der klassischen Simmonds'schen Erkrankung verstehen wir eine hypophysär bedingte Kachexie bei Frauen post partum ausgelöst durch Atrophie des HVL (Embolie und Trombose bezw. zu weitgehende Rückbildung der physiologischen Schwangerschaftshypophyse (Suchier (139)). Alle Grade der Atrophie sind im histologisch-anatomischen Bild vertreten: fast vollständiger Schwund (Thür (142)), bindegewebige Umwandlung (Meng (109)), aber auch Narben und leichte Schädigung des HVL. (Pribram (119)), kurz alle Prozesse, die zu einem ausgedehnten Untergang des HVL-Gewebes führen (Berblinger (12)).

Die Angaben über die Höhe des Nüchternblutzuckers bei hypophysärer Kaxexie sind sehr verschieden. Angefangen mit 140 mg% (Reye (125)), über die Werte von 80/100 mg% (Boenheim (17, 18), 84 mg% (Lucke (100)), 93/72 mg% (Hürtle (81)) bis zu abnorm tiefen Werten von 38 mg% (Cohn und Goldstein (30)) sind alle Abstufungen vorhanden. Es sind jedoch auch Fälle mit normalem Blutzucker beschrieben worden (Nielsen (111), Reichel (124)).

Eine besonder starke Form der alimentären Hyperglykämie mit tiefer hypoglykämischer Nachphase ist von Lucke (96) beobachtet worden, die sich bis zu Schockerscheinungen steigern kann. Demgegenüber berichtet Boenheim (17) über nicht-pathologische alimentäre Blutzuckerkurven, jedoch ist infolge mangelnder bisheriger klinischer Beobachtung aus der Literatur über diesen wesentlichen Punkt nichts Näheres zu ersehen. Bemerkenswert ist allerdings ein Fall von Oppenheimer (117), der nach Operation eines Hypophysentumors ein der Simmonds'schen Kachexie ähnliches Bild zeigte und starke hypoglykämische Nachphase aufwies.

Zur Frage der Kohlehydrattoleranz meint Cushing (35), daß sie im Gegensatz zur Akromegalie erhöht ist, was durch verschiedene Autoren bestätigt wird (Lucke (96)). J. Wilder vertritt die Meinung, daß Glykosurie bei hypophysärer Kachexie niemals beobachtet worden ist und führt dies auf eine verstärkte endogene Insulinproduktion zurück. Dagegen wendet John (83) ein, daß wenn auch die Akromegalie (d. h. Hyperpituitarismus) sehr oft Diabetes hervorruft, das gegenteilige Bild des Hypopituitarismus jedoch keinerlei Schutz gegen Diabetes bietet, ohne allerdings diese Meinung mit Beispielen zu belegen.

Diese Patienten sind meist überaus insulinempfindlich (Boenheim (17), Cushinng (38)), so daß es dabei leicht zum hypoglykämischen Anfall kommen kann (Hantschmann (67)). Deshalb spricht Lucke (100) von einer Hypoglykämischen „Reaktionsbereitschaft" dieser Patienten auf Insulin und ist der Meinung, daß die Falta'schen Insulinmastkuren zu keinem positiven therapeutischen Erfolg in diesen Fällen führen, da evtl. dabei gefährliche Hypoglykämien auftreten und hält deshalb Insulin bei Simmonds'scher Kachexie für kontraindiziert.

Die Reaktion auf Adrenalin zeigt besonders starke Hyperglykämie mit sehr erhöhten hypoglykämischen Schockerscheinungen in der Nachphase (Lucke (96)).

Von J. Wilder wird die Meinung vertreten, daß als Aequivalent der Hyperglykämie bei Akromegalie eine prozentual annähernd starke Hypoglykämie bei Simmonds'scher Kachexie vorkommt, nur wird die Diagnose wegen der bereits erwähnten endogenen Insulinfettsucht und ihrer Folge, der Hypoglykämie, die das Krankheitsbild beherrscht, meist nicht gestellt. Auf eine eingeleitete Substituionstherapie mit HVL-Präparaten scheint der Blutzucker recht gut zu reagieren. Im Fall Hürthle (81) stieg der Blutzucker unter der Organtherapie von 78/93 mg% auf 108 mg%. Lucke (100) gibt nicht an, ob die von ihm beobachtete Blutzuckerhöhe von 84 mg% sich irgendwie geändert hätte.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß die bei der Simmonds'schen Krankheit vorhandene gesteigerte Kohlehydrattoleranz ein gewisses Gegenstück zum Diabetes bei Akromegalie bildet.

Einen sehr weitgehenden Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel räumt J. Wilder (der Hypophyse ein, indem er diesem Organ eine überragende pathogenetische Stellung bei der Spontanhypoglykämie zuspricht. Durch die Darstellung und therapeutische Verwendung des Insulins haben wir in den letzten 10 Jahren auf dem Wege über die artefizielle Hypoglykämie das Zustandsbild der *Spontanhypoglykämie* zu verstehen gelernt, die nach M. Rosenberg (127) durch absolutes oder relatives Ueberwiegen des Insulins über die anderen Hormone hervorgerufen wird. Die Ursache dieses Bildes der Spontanhypoglykämie kann durch folgende Dinge hervorgerufen werden:

1. Pankreasadenome,
2. ätiologisch unklare Fälle, die weder am Pankreas, noch an der Hypophyse irgendeinen wesentlichen Befund ergeben,
3. Fälle mit Befund am HVL.

Hier soll nur von der letzten Gruppe die Rede sein. Durch J. Wilder (147, 149) haben wir das Bild der sog. „hypophysären Spontanhypoglykämie" kennengelernt. Dieser Autor beobachtete an zwei Patientinnen, bei denen eine hypophysäre Erkrankung angenommen wird (in einem Fall handelte es sich um eine „abortive Akromegalie") hypoglykämische Zustandsbilder. Autoptische Befunde in vivo diagnostizierter Fälle liegen bisher nicht vor. Die von J. Wilder (147) vorgenommene Durchsicht der in der Weltliteratur vorhandenen Spontanhypoglykämien ergab „sichere" und „wahrscheinliche" Fälle von hypophysärer Spontanhypoglykämie. In fast sämtlichen zitierten Fällen handelt es sich um das klassische Bild der Simmonds'schen Kachexie mit sicheren Befunden am HVL. Der Fall von Pribram (119) zeigt Narbe und Schädigung des HVL, der Fall Thür (142) fast vollständigen Schwund des HVL. Bemerkenswert ist hierbei der von Frazier (59) beschriebene Fall einer postoperativ nach Exstirpation eines Hypophysentumors einsetzenden Simmonds'schen Kachexie mit spontanhypoglykämischen Erscheinungen. Dagegen zeigt ein von Stenström (134) beschriebener Fall mehr polyglanduläre Erscheinungen (allerdings im Anschluß an eine Schwangerschaft!), die vom Autor später (135) als beginnende Simmonds'sche Erkrankung aufgefaßt wird, während der zweite Fall desselben Autors (135) eine über das Normale hinausgehende Involution des HVL darstellt.

Die Angaben über die Höhe des *Nüchternblutzuckers* bei der hypophysären Spontanhypoglykämie schwanken zwischen 38 mg% (Cohnt u. Goldstein (30)) und 73 mg% (Hantschmann (67)), wobei die Bezeichnung der Spontanhypoglykämie für den Fall von Hantschmann kaum anwendbar sein dürfte.

Von J. Wilder (147) wird zur Erklärung der Entstehung dieser Fälle folgende Hypothese herangezogen: Das Bild der hypophysären Spontanhypoglykämie, d. h. eines relativ bedingten Hyperinsulinismus, wird bedingt durch den Ausfall

eines Faktors, dessen Aufgabe es ist, durch Dämpfung der Insulinwirkung entgegenzuarbeiten. Nach Meinung dieses Autors ist das Bild der hypophysären Spontanhypoglykämie das Aequivalent zum Vorkommen von Diabetes bei Akromegalie. In beiden Fällen tritt meist eine korrelative Veränderung der Organe ein, d. h. bei Akromegalie im Sinne der Splanchnomegalie und im Falle der Simmonds'schen Kachexie im Sinne der *Splanchnomikrie*. Diese Veränderung der inneren Organe ergreift auch das Pankreas, um je nachdem, welche Teile des Pankreas betroffen werden, entsprechende Wirkungen auf den Organismus auszulösen, d. h. bei insulärem Mitergriffensein entstände dann ein jeweiliger Hyper- bezw. Hypoinsulinismus.

An der hypophysären Genese der Wilder'schen Spontanhypoglykämie ist mit Recht mehrfach Kritik geübt worden (M. Rosenberg (127), Thannhauser (141). M. Rosenberg hat in dem von ihm beobachteten Fall die Wilder'sche Auffassung, wie bereits betont, nicht bestätigt gefunden. Soweit unsere bisherigen Kenntnisse über das noch junge Krankheitsbild der Spontanhypoglykämie reichen, scheint uns der Versuch J. Wilders, möglichst viele dieser Fälle als hypophysär bedingt darzustellen, den tatsächlichen Verhältnissen etwas Gewalt anzutun, wenn auch nicht geleugnet werden darf, daß tatsächlich die Hypophyse den wichtigsten Faktor im Krankheitsgeschehen darstellen kann. Wenn eine Hypofunktion des HVL an der Entstehung der Spontanhypoglykämie Schuld trüge, so müßte dieser Zustand durch HVL-Präparate in dem gleichen Sinne zu verbessern sein, wie der Pankreasdiabetes durch das Insulin.

Ueber die Wirkung von HVL-Präparaten auf das Bild der nach Wilder „hypophysären" Spontanhypoglykämie wäre folgendes zu berichten: Praephyson hat keinen unmittelbaren Einfluß auf den Blutzucker, wirkt jedoch prophylaktisch, während Prähormon den Blutzucker weit erniedrigt, wurde jedoch Präphyson am Abend gespritzt, so erhielt man am Morgen die höchsten bei diesen zwei Fällen von Wilder (149) beobachteten Blutzuckerwerte. Aus alledem glaubt J. Wilder (149) folgern zu können, daß es sich bei den Organextrakten um zweiphasige Kurven mit sehr langen Phasen handeln dürfte, so daß das

Praephyson in der ersten Stunde blutzuckersenkend wirkt, um dann jedoch im Laufe der nächsten 12 Stunden den Blutzuckerspiegel in die Höhe zu treiben.

Anhangsweise wäre noch das Verhalten des Zuckerstoffwechsels beim hypophysär bedingten Zwergwuchs zu beschreiben.

Der Nüchternblutzucker soll meist herabgesetzt sein (29, 96, 148) mit Werten, die sich um 38 mg% bewegen können (Cohn und Goldstein (30)) und befindet sich meist an der unteren Grenze der Norm bezw. etwas darunter, wobei es sich meist um Werte von 80 selten 100 mg% ohne spontanhypoglykämische Erscheinungen handelt. (Lucke (96)). Von anderer Seite wurde normaler Blutzuckerspiegel gefunden (Reiche (124)).

Allgemein wird eine erhöhte Kohlehydrattoleranz vermerkt (22, 28, 147, 151), jedoch sind auch zwei Fälle von Glykosurie bei hypophysärem Zwergwuchs beschrieben worden (Christoffersen (28), Nonne (112)).

Die vorhandene starke hyperglykämische Reaktion nach Adrenalinapplikation führt infolge der relativ hohen Nierenschwelle gar nicht oder nur zu so geringer Glykosurie, daß die ausgeschiedene Zuckermenge in keinem Verhältnis zum Gerade der Blutzuckersteigerung steht (Lucke (96)), was durch verschiedene Publikationen bestätigt wird (22, 28 124). Jedoch fand Witthauer (151) die Adrenalinblutzuckerwirkung nur sehr gering. Die hypoglykämische Nachphase nach Adrenalininjektion kommt leicht ins Gebiet des hypoglykämischen Schocks mit Werten bis unter 50 mg% (Lucke (96).

Auf Insulingaben verhält sich der hypophysäre Zwerg, selbst wenn man den unternormalen Blutzuckernüchternwert berücksichtigt, nach der Meinung von Lucke (96, 98) sehr empfindlich. Bereits kleinste Dosen, auf die der Normale kaum reagiert, senken seinen Blutzuckerspiegel erheblich.

Ueber den Einfluß einer eingeleiteten Organtherapie auf die Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel scheinen größere Erfahrungen bisher nicht gesammelt worden zu sein. Lucke (97) beobachtete ein Mädchen, bei dem nach sehr starkem Rückgang des hypophysär bedingten Zwergwuchses keine Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel mehr zu finden waren.

Dies sind die Erfahrungen der Klinik der HVL-Erkrankungen hinsichtlich ihrer Beziehung zum Diabetes und zum Kohlehydrathaushalt. Die kritische Auswertung soll uns im letzten Teil der Arbeit beschäftigen. Vorher jedoch müssen wir noch auf die bisher vorliegenden *experimentellen Untersuchungen* eingehen, die einen Einfluß des HVL auf den Kohlehydratstoffwechsel zum Gegenstande haben. Wir müssen jedoch

von vornherein erklären, daß die einheitliche Erfassung der experimentellen Ergebnisse z. Zt. noch erheblichen Widerständen begegnet. Hier stehen sich augenblicklich konträre Anschauungen und Befunde schroff gegenüber und vieles bedarf noch eingehender Nachprüfung. Insbesondere stehen hier zwei Autoren in scharfem Gegensatz zueinander, indem H. Lucke im HVL ein kontrainsuläres Hormon gefunden zu haben glaubt, während Anselmino und Hoffmann der entgegengesetzten Ansicht sind, daß der HVL ein insulinunterstützendes Hormon produziert.

Lucke und seine Mitarbeiter (96 bis 105) gingen mit einer Hypophyse an die Lösung der Aufgabe heran, die ungefähr folgendermaßen aussah: Im HVL wird (wahrscheinlich in den eosinophilen Zellen) ein Hormon gebildet, das normalerweise als Insulinantagonist an der Steuerung des Zuckerstoffwechsels maßgeblich beteiligt ist und das bei Hyper- bezw. Hypopituitarismus die im klinischen Teile besprochenen charakteristischen Abweichungen macht. Diese Aenderungen sind bedingt durch die quantitativ veränderte Produktion der HVL-Inkrete. Diese Untersuchungen von Lucke ergaben die Darstellung des — wie die Autoren es nennen — „kontrainsulären Vorderlappenhormons", über das hier kurz berichtet werden soll.

Das *kontrainsuläre Hormon* ist spezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel eingestellt und hat die eosinophilen Zellen wahrscheinlich zum Träger.

Die bisher gemachten Angaben bezeichnen dieses Hormon als wasserlöslich, unlöslich in Alkohol, hitzeunbeständig, auch unter Luftabschluß. Beim Schütteln mit Aether und Chloroform bleibt es im Wasser, seine Wirksamkeit geht durch Einengungsversuche von Extrakten im Vakuum, selbst bei Körpertemperatur verloren. Es ist chemisch außerordentlich labil. Ueber die Wirkungsweise dieses von Lucke angegebenen Hormons wird berichtet, daß es bei subcutaner Injektion bei den verschiedenen Tieren in verschiedenen Dosen Blutzuckersteigerung erreichen läßt.

Beim pankreasdiabetischen Hund kann diese Blutzuckersteigerung über 300 mg% betragen, was nach der Meinung der Autoren durch den Verlust der Fähigkeit bedingt ist, reaktiv endogenes Insulin zu mobilisieren und somit die Hyperglykämie zu beseitigen. Man kann die Blutzuckerkurve eines normoglykämisch gemachten pankreasdiabetischen Hundes mit dem Hor-

mon beliebig in die Höhe treiben und die gesetzmäßig beim Pankreasdiabetes vorhandene Glykosurie wieder auftreten lassen. Das Absetzen des kontrainsulären Hormons macht diesen Hund wieder normoglykämisch.

Am normalen Kaninchen wirkt das Lucke'sche Hormon im Sinne einer *Hemmung der Insulinwirkung*, die man durch geeignete Vorderlappenpräparate beliebig schwächen und sogar überkompensieren kann. Nebennierenlose Hunde zeigen keine Hyperglykämie durch Injektion dieses Hormons.

Zur Frage der *Abgrenzung* dieses kontrainsulären Hormons gegenüber anderen Hormonen des HVL vertreten H. Lucke und seine Mitarbeiter die Meinung, daß es sicher keinerlei Beziehung zum thyreotropen Hormon hat und seine Wirkung nicht an das Vorhandensein einer funktionstüchtigen Schilddrüse gebunden ist. Gegenüber dem Fettstoffwechselhormon ist die Ultrafiltrierbarkeit wesentlich, jedoch hält Raab (121) eine Identität des Orophysins mit dem kontrainsulären Hormon für möglich. Von der pankreatropen Substanz (über die weiter unten zu sprechen sein wird) wird es auch durch die Ultrafiltrierbarkeit und wegen der völlig entgegengesetzten Wirkung unterschieden. Prolan A. u. B. sind mit dem Luckehormon nicht identisch und haben keine Beziehung mit ihm. Demgegenüber wäre zu sagen, daß zwar der Einwurf Luckes, die Schwangerschaftshypophyse wäre etwas anderes, als das VL-Adenom des Akromegalen, berechtigt ist, daß wir aber auf Grund der Klinik der Schwangerschaft wohl anzunehmen berechtigt sind, daß während der Schwangerschaft Veränderungen im Zuckerstoffwechsel bestehen, die dem Diabetes bei Akromegalie ähnlich sind. Hier müßte das Verhältnis zwischen dem gonadotropen Hormon und dem kontrainsulären Hormon doch wohl genauer studiert werden. Vom Wachstumshormon kann man es noch nicht trennen, auch hat man durch Zufuhr des Wachstumshormons ja Diabetes erzeugen können (48). Es scheint, daß beide Hormone evtl. sogar identisch sind. Abschließendes jedoch wird man hierzu erst sagen können, wenn beide Substanzen chemisch definiert sind.

Die Wirkungsweise dieses kontrainsulären Hormons soll sich folgendermaßen abspielen: Es wird im HVL gebildet und

kommt auf dem Wege über den Hypophysenstiel in den Liquor, jedoch wurde von Hoff (75) davor gewarnt, aus der Tatsache, daß das Hormon bei Einbringung in den Liquor seine größte Wirksamkeit entfaltet, allzu weitgehende Schlüsse zu ziehen. Hier im Liquor wirkt es direkt auf das Zuckerzentrum, was man durch Narkose verhüten bezw. rückgängig machen kann. Auf dem Wege über den Sympathikus wird der Reiz auf die Nebenniere übertragen. Hier kommt es zu einer Adrenalinausschüttung und dadurch zu einem Angriff auf das Leberglykogen. Auf diese Weise wird das kontrainsuläre Hormon zum überregulierenden Antagonisten des Insulins und damit des hormonalen Regulationsmechanismus des Zuckerstoffwechsels.

Zu völlig anderen Ergebnissen kamen Anselmino und Hoffmann (2, 3, 4. 5). Sie isolierten aus dem HVL eine *„pankreatrope Substanz"*, deren Wirkungen folgendermaßen von den Autoren beschrieben werden: Der Angriffspunkt dieser Substanz wird vom Inselsystem dargestellt. Injektion von HVL-Extrakt hatte eine spezifische Wirkung auf die Inseln, deren anatomisches Substrat Lucke (96) für ausgesprochene Spätwirkungen hält. Auf den Blutzucker von Hunden und Kaninchen wirkt die pankreatrope Substanz aus dem HVL in geringem Maße erniedrigend. Die Adrenalinhyperglykämie wird durch die Substanz abgeschwächt, auf die Wirkung der Insulinhypoglykämie ist sie ohne wesentlichen Einfluß.

Die pankreatrope Substanz vermindert den Glykogengehalt der Leber in beträchtlichem Maße, eine Einwirkung, die der des Insulins ähnlich ist. „Sie entspricht der Menge des unter der Insulinwirkung im Organismus verbrannten Zuckers". Dieser Befund ist ungewöhnlich, da Insulin nur in toxischen Dosen zu einem Glykogenverlust führt, während kleine Insulinmengen den Glykogengehalt der Leber stark vermehren. Die Wirksamkeit der pankreatropen Substanz ist an das Vorhandensein eines Pankreas gebunden, ohne welches weder der Blutzucker, noch die alimentäre Hyperglykämie beeinflußt werden können. Der Kernpunkt der Wirkungsweise der pankreatropen Substanz liegt in einer gesteigerten Insulinausschüttung, und dementsprechend wären die histologischen Befunde am Pankreas, verursacht durch Injektion von HVL-Extrakten, als Stimulierungs-

erscheinung des Inselapparates durch die pankreatrope Substanz zu deuten.

Ueber die chemischen Eigenschaften wird von den Autoren angegeben, daß die pankreatrope Substanz außerordentlich hitzeempfindlich und bereits bei 60° zerstört wird und ultrafiltrabel ist. Was die Differenzierung gegenüber den anderen Hormonen des HVL betrifft, so geben die Autoren an, daß sie zwar das Evans'sche Wachstumshormon nicht ausgewertet haben, aber annehmen, daß beide Hormone wegen ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften nicht identisch sind. Mit dem gonadotrophen und thyreotropen Hormon stimmt sie in den Eigenschaften überein, ohne mit ihnen identisch zu sein. Von dem kontrainsulären Hormon unterscheidet sich die pankreatrope Substanz vor allem wegen ihrer Wirkung und ihrer Ultrafiltrierbarkeit.

Von Lucke (96) wird dem Befund einer pankreatropen Substanz entgegengehalten, daß er keinerlei klinische Parallelen bis jetzt gezeigt hat und wenn eine solche pankreatrope Substanz existiert, sie nichts mit dem Steuerungsmechanismus des Kohlehydratstoffwechsels durch den HVL zu tun hätte. Von diesen experimentellen Einsichten ausgehend, haben Anselmino und Hoffmann den Befund eines Kohlehydratstoffwechselhormons erhoben. Sie fanden, daß nach Kohlehydratbelastung im Blute gesunder Personen eine Substanz erscheint, die das Leberglykogen der Ratte vermindert. Diese Substanz tritt spezifisch nur nach Kohlehydratbelastung auf, uns ist wegen der Aehnlichkeit mit den Eigenschaften der pankreatropen Substanz in bezug auf das Leberglykogen als von der Hypophyse ausgehend zu betrachten, zumal sie nach Hypophysektomie im Blute nicht erscheint. *Dieses Hormon kommt nach Anselmino und Hoffmann im Blute von Diabetikern in höherer Konzentration vor, als beim Normalen.* Es ist nach Meinung dieser Autoren nicht das einzige Hormon im HVL, welches eine Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel besitzt, jedoch im Augenblick das Einzige, für das bisher die regulatorische Bedeutung im Zuckerstoffwechsel nachgewiesen worden ist.

Diese Forschungsergebnisse von Anselmino, Hoffmann und Lucke sind zurzeit noch nicht soweit gediehen, und vor allen Dingen von anderen Autoren noch nicht in ausreichendem Maße nachgeprüft, um auf Grund der Arbeiten dieser Autoren entscheiden zu können, ob der HVL ein zum Insulin synergistisches und antiergistisches Hormon produziert, oder ob nur eins dieser

Hormone in Wirklichkeit existiert oder ob es sich etwa um ein dem Insulin bezw. Adrenalin übergeordnetes Hormon handelt, welches je nachdem physiologische Bedürfnisse des Organismus vorliegen oder nach Eintreten gewisser krankhafter Veränderungen staudammartig ausgleichend bald die Insulinwirkung unterstützt, bald sie abschwächt.

Anhangsweise an diese wichtigsten *experimentellen* Untersuchungen von Anselmino und Hoffmann und Lucke seien die experimentellen Untersuchungen wiedergegeben, die sich mit den Verhältnissen des Zuckerstoffwechsels bei HVL-ektomierten Tieren und nach Zuführung von HVL-Präparaten beschäftigen.

Nach isolierter Schädigung des HVL sinken die Nüchternblutzuckerwerte um 20/40 mg% auf 60 80 mg% (Lucke (101)), was den Beobachtungen der Simmonds'schen Kachexie und des hypophysären Zwergwuchses entsprechen dürfte. Diese Befunde stimmen mit den Untersuchungen von Klug (88), in denen keine Aenderung des Blutzuckerspiegels festgestellt werden konnte, nicht überein. Die alimentäre Hyperglykämie tritt nach HVL-Exstirpation verstärkt auf (Klug (88), Lucke (96)). Bei HVL-geschädigten Tieren kann man die Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel durch Zufuhr wirksamer Vorderlappenextrakte rückgängig machen (geprüft am wichtigsten Symptom der VL-Insuffizienz, der Insulinempfindlichkeit) (Lucke (96)).

Diese HVL-losen Tiere sind besonders insulinempfindlich. Je größer der Ausfall des HVL ist, gemessen an der auftretenden Wachstumshemmung, um so hochgradiger die Ueberempfindlichkeit (Lucke 96, 101), eine Tatsache, die auch von totalhypophysektomierten Tieren durch Houssay (76, 77) berichtet worden ist. Es wurde von Houssay und Potik (78) festgestellt, daß Kröten, die des Drüsenlappens beraubt wurden, bereits nach 10 Einheiten Insulin in der nächsten Woche getötet wurden, wobei festgestellt werden muß, daß die hierfür erforderliche Insulinmenge bei Kröten mit totaler Entfernung der Hypophyse nur 5 Einheiten betrug. Alkalischer Extrakt des HVL ist im Stande bei der des Drüsenlappens beraubten Kröte die Wirkung des Insulins aufzuheben und so die Lebensdauer zu verlängern (Houssay (80)). Die Abweichungen im Zuckerstoffwechsel bei isoliert am HVL-geschädigten Tieren lassen sich durch Spritzen eines HVL-Extrakts rückgängig machen, d. h. die Insulinempfindlichkeit dieser Tiere verschwindet (Lucke (96, 102)). Diese Befunde einer Steigerung der Insulinempfindlichkeit bei isolierter HVL-Schädigung stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Geiling und seiner Mitarbeiter (63).

Die Angaben über die Wirkung des Adrenalins lauten sehr verschieden. H. Lucke (96) fand sie verstärkt, nach Applikation eines mg Adrenalins beträgt sie 250 300 mg%, d. h. ein Mehrfaches der Reaktion beim Normaltier. Im Gegensatz dazu wurde von Schiff (131) eine Verminderung der Adrenalinglykosurie festgestellt, manchmal trotz sehr hoher

Dosen. Lucke (96) sucht diesen Widerspruch durch die Versuche von Braier (21) zu lösen, die ergeben haben, daß Adrenalin nur dann Glykogen in Zucker verwandeln kann wenn genügend Glykogen vorhanden ist, d. h. daß sie beim hungernden Tier fehlen muß.

Die Kohlehydrattoleranz wird von den Autoren meist als erhöht angesehen (8, 64, 88, 131), was von Klug (88) bestritten wird. H. Lucke (96) meint, daß die erhöhte Kohlehydrattoleranz durch Erhöhung des Nierenschwellenwertes für Zucker zu erklären ist.

Lucke konnte durch rechtzeitige Ausschaltung des HVL den schweren Diabetes eines pankreasdiabetischen Hundes zur Norm zurückbringen und das schicksalsmäßig auftretende Coma verhindern. Diese Tiere, die sowohl des Pankreas, als auch des HVL beraubt sind, vereinigen die Symptome des echten Diabetes mit denen einer HVL-Insuffizienz. Ihr Zuckerstoffwechsel ist von ihrem Zuckerverbrauch und von der Zuckerzufuhr absolut abhängig. Sie zeigen die typische Insulinempfindlichkeit, andererseits kann man aber ein leichtes Umschlagen des schweren Diabetes in eine kritische Hypoglykämie beobachten (Lucke (96)). Die Ursache der Abschwächung der Hyperglykämie und Glykosurie beim HVL-ektomierten Tier kann nur auf einer verminderten Glykogenolyse beruhen, die entweder durch unzureichende Spaltung oder vermindertes Vorhandensein von Glykogen bedingt sein kann (Fluch u. Mitarb. (53)). Diese Autoren fanden bei den Lebern HVL-ektomierter Frösche eine um 50% erschwerte Glykogenolyse, was nach der Meinung der Autoren eine Erklärung der antidiabetischen Wirkung der HVL-Exstirpation sein soll. Zusammenfassend sieht H. Lucke (96, 99) bei den experimentell am Vorderlappen geschädigten Hunden eine Reproduktion der Kohlehydratstoffwechselstörungen des hypophysären Zwerges (erniedrigter Blutzucker, abnorm starke hyperglykänische Reaktion auf Adrenalin mit Heraufrücken der Nierenschwelle, besonders tiefe hypoglykämische Nachphase und abnorme Insulinempfindlichkeit mit Schockerscheinungen bei minimalen Dosen.

Bei der Erörterung der Wirkungen, die HVL-Extrakte auf den Zuckerstoffwechsel ausüben, müssen wir die bisher bekannten Hormone bezw. Präparate des HVL hinsichtlich ihrer Wirkung unterscheiden.

Das Präehormon hat auf die Blutzuckerkurve und Zuckerausscheidung keinen Einfluß (Falta u. Högler (50)). Präephyson hat in ausreichend hohen Dosen blutzuckersteigernde Wirkung (Lucke (99)) und verstärkt die alimentäre Blutzuckerkurve (Strauß (137)). Das thyreotrope Hormon ist ohne Wirkung (Lucke (104)), bezw. es wirkt blutzuckersenkend (Hoffmann und Anselmino (3)). Das Sexualhormon aus dem Harn Gravider wirkt nach Eidelsberg (45) blutzuckersteigernd. 100 Einheiten Prolan rufen beim Kaninchen Hyperglykämie hervor, die durch Ergotamin unterdrückt werden kann und mildert die Insulinhypoglykämie (Böhm (19)). Laquer (92) dagegen fand keinen Einfluß des Prolans auf den Blutzucker trotz hoher Dosen. Von anderer Seite wurde überhaupt kein Einfluß von HVL-Extrakten auf den Blutzuckerspiegel (13, 40, 152) bezw. Blutzuckersenkung (Bernstein (13) und Falta (14)) beobachtet.

Wie schwankend die Ergebnisse sein können, beweist die Tatsache, daß von S. Berstein (13) in einem Falle keinerlei Einfluß auf den Blutzuckerspiegel festgestellt wurde, während ein zweiter Fall Blutzuckersenkung ergab. Auch wurde bei einmaliger Injektion von HVL-Extrakt der Drüse vom Rind keine Blutzuckeränderung beobachtet, während es bei wiederholten Injektionen zu einer dauernden Steigerung des Blutzuckers kam (Eidelsberg (45)). J. Wilder glaubt, die Erklärung der Verschiedenheiten in den Ergebnissen in der — bereits erwähnten — zweiphasigen Wirkung der Extrakte erblicken zu können. Johns und Mitarbeiter (84) beobachteten nach Injektion von HVL-Extrakten Hyperglykämie, Polyurie und Glykosurie mit konsekutiver Glykogenfreiheit der Leber, nach fortgesetzter Injektion jedoch soll die Hyperglykämie verschwinden, während die Glykosurie bleibt. Mit Wachstumshormonen konnten Evans und Mitarb. (48,49) bei zwei Hunden Diabetes (Hyperglykämie und Glykosurie) erzeugen. Lucke (96) hält die Blutzuckersteigerung für prinzipiell vorhanden, wenn mit einwandfreien Präparaten gearbeitet wird. Beim Kaninchen genügt 1 ccm Praephyson, um Blutzuckersteigerung von 30/50 mg% zu erzielen, während der ausgewachsene Hund 5/10 ccm braucht (Lucke (96)). Beim Menschen sollen nach Lucke (96) 15 ccm Praephyson Blutzuckeranstieg um 30 mg% (ohne Glykosurie) ergeben. Die Wirkung von HVL-Extrakten ist nicht an das Vorhandensein eines HVL gebunden (Lucke (96)). HVL-Extrakte waren meist ohne Einfluß auf die Kohlehydrattoleranz (Zloczower (152)).

Die nach Herausnahme des HVL auftretende Insulinempfindlichkeit bei Hunden konnte Lucke (96) durch Vorderlappenextrakte beeinflussen. Selbst nach wechselnd großen Dosen Insulin sind von diesem Autor keine toxischen Symptome im Sinne einer Hypoglykämie im Gegensatz zu den Kontrolltieren gefunden worden. Praephyson hemmt nach Falta und Högler (50) den Insulineffekt, während das Prähormon in manchen Fällen antiinsulinistischen Charakter besitzt (Falta 51). Man kann die Wirkung geeigneter Vorderlappenextrakte gegen das Insulin ausspielen, sei es, daß man seine Wirkung graduell abschwächt, ausschaltet oder überkompensiert (Lucke (105)). Auf diese Weise konnte dieser Autor (104) eine gefährliche Hypoglykämie vermeiden. Die Adrenalinglykosurie wird durch HVL-Extrakte heraubgesetzt. (13).

Fukui (61) fand keine Aenderung des Glykogengehalts der Leber durch HVL-Extrakte, jedoch widersprechen dem die Befunde von Johns (84), in denen bei einem durch Zufuhr von HVL-Extrakten diabetisch gemachten Hund eine glykogenfreie Leber gefunden wurde. Diese Autoren stellten durch Zufuhr von HVL rapiden Glykogenschwund fest. Houssay (79) fand durch Zufuhr von Hypophysendrüsenlappen sogar eine Steigerung des Leberglykogens, bei pankreaslosen Tieren dagegen Verarmung der Leber an Glykogen. Lucke (96) teilt mit, daß es bereits durch kleine Dosen von HVL-Extrakt gelingt, den Glykogenbestand der Leber zu vermindern und mit steigender Dosis eine glykogenfreie Leber zu erreichen, eine Eigenschaft, die nach der Meinung von Lucke derjenigen des Adrenalins überaus ähnlich wäre.

Es gelang Lucke (96, 102) durch Zufuhr von HVL-Extrakten die Zuckerausscheidung und die Blutzuckerkurve eines pankreasdiabetischen Hundes, den man durch Diät und Insulin normoglykämisch und harnzuckerfrei gemacht hatte, im pankreasdiabetischen Sinne zu beeinflussen, um dann durch Absetzen der HVL-Injektionen den Blutzucker fallen lassen zu können. Die Autoren legen Wert auf die Feststellung, daß diese Wirkung — wegen der Pankreatektomie — nicht als eine reaktive endogene Ausschüttung von Insulin aufzufassen sei.

Welche *Schlußfolgerungen* aus all diesen klinischen und experimentellen Beobachtungen zur Frage der Beziehung von Diabetes und HVL wären nunmehr zu ziehen? Zunächst muß betont werden, daß unsere heutigen Kenntnisse des gesamten Fragenkomplexes durchaus ungenau und z. T. nachuntersuchungsbedürftig sind. Die Erfahrungen der Klinik sind mit Ausnahme der Beobachtungen der Akromegalie und der Schwangerschaftsglykosurie auf einer zu geringen Basis, die experimentellen Befunde z. T. noch nicht nachuntersucht.

Wir wissen, daß bei der Akromegalie häufig ein Diabetes zu beobachten ist, dessen ursprüngliche Deutung durch Loeb (95) (Druck auf Gehirnbasis durch den Hypophysentumor) verlassen werden mußte. Dieser Akromegalie-Diabetes weist zuweilen den Charakter eines typisch insulinogenen Diabetes auf. Jedoch weicht er häufig in Art, Charakter und Verlauf nach Insulin und Adrenalin derart ab, daß eine andere Genese in Betracht zu ziehen wäre.

Bei dem heutigen Stand der Untersuchung muß gesagt werden, daß der Beweis einer anatomisch korrelativ beim gewöhnlichen Diabetes eintretenden hypophysären Veränderung noch nicht schlüssig erbracht ist. Die Klinik hat uns bisher keinen Beweis geliefert, daß eine Störung des HVL beim Diabetes mellitus unbedingte Voraussetzung ist. Dafür spricht schon die auch von den neueren Autoren nicht bestrittene Schlüsselstellung des Insulins in therapeutischer Hinsicht. Dafür spricht fernerhin die Tatsache, daß es nicht mit der gleichen Sicherheit, wie beim Minkowski'schen Versuch der Pankreasexstirpation gelingt, durch Eingriffe am HVL einen Diabetes hervorzurufen.

Die Beantwortung der Gegenfrage, ob es einen Diabetes bei intaktem Pankreas gibt, ist bereits erheblich schwieriger.

Namhafte Autoren haben das Vorhandensein eines hypophysären Diabetes auf Grund exakter Befunde am Pankreas bestritten (E. J. Kraus und Reisinger). Die Arbeiten von H. Lucke und seiner Mitarbeiter und diejenigen von Anselmino und Hoffmann lassen uns diese Frage nicht mehr als eindeutig mit „nein" zu beantworten, erscheinen.

Es dürfte sich wohl meist darum handeln, daß in der Frage der zentralen Kohlehydratstoffwechselregulierung eine innige Verbindung der innersekretorischen Drüsen zu bestehen scheint, die öfters zu Interferrenzerscheinungen führen dürfte. Ob wir jedoch der zentralnervösen Steuerung des Kohlehydratstoffwechsels (Brugsch und seine Mitarbeiter (24, 25) und Högler (71 bis 74)) den Vorzug geben oder mehr das Schwergewicht auf den inkretorischen Weg verlegen, ist heute noch schwer zu beantworten. *Jedenfalls ist heute die alleinige Verantwortung des Pankreas an der Fehlsteuerung des Stoffwechsels bei Diabetes mellitus nicht mehr bedingungslos zu verteidigen.* Wenn Buffano (27) den Diabetes eine monoglanduläre Endocrinopathie mit pluriglandulären Reflexen nennt, so wäre heute die Seite des pluriglandulären vielleicht stärker als vorher zu betonen.

Trotz allem wissen wir, daß Ausfall des Pankreas schicksalsmäßig zu Diabetes führt, was nicht ausschließt, daß es sich im Falle des Diabetes um eine neue Anwendung des Prinzips der „mehrfachen Sicherung", die uns so oft begegnet, handeln könnte.

Eine sichere Antwort auf die Frage: welche Rolle spielt der HVL beim Diabetes, oder welche Rolle kann er spielen? läßt sich heute noch nicht geben. Die Zentralstellung, die das Pankreas und das Insulin in der Pathogenese des Diabetes mellitus einnimmt, ist auch durch die Forschungen der letzten Jahre nicht erschüttert. Immerhin wird man sich in Zukunft bei manchen Fällen von Diabetes, die entweder HVL-Symptome aufweisen oder von der üblichen Art und Verlaufsform des Diabetes abweichen, häufiger die Fragen vorlegen müssen:

1. Spielen in diese insuläre Insuffizienz Einflüsse des HVL mit hinein?

2. Ist in einem besonders gelagerten Diabetes vielleicht das Pankreas nicht oder wenigstens nicht primär beteiligt, sondern geht die Krankheitsursache vom HVL aus?

Wenn der Kliniker in derartigen Fällen an solche Möglichkeiten denkt, muß er durch den Pathologischen-Anatomen und Experimentalbiologen unterstützt werden, damit auf Grund eines größeren Materials einmal die wichtige Frage entschieden werden kann, welche Rolle der HVL in der Pathogenese mancher Diabetesfälle spielt.

Für die Uebertragung des Themas und die überaus wohlwollende Unterstützung gestatte ich mir, am Schlusse meiner Arbeit Herrn Professor Dr. med. Max Rosenberg meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Amsler C.: Berl. Klin. Wo. 1912, 1601.
2. Anselmino K. J., Herold und Hoffmann: Klin. Wo. 1933, 1245.
3. Anselmino K. J., und Hoffmann: Klin. Wo. 1933, 1435, 1436.
4. — Klin. Wo. 1934, 1048.
5. — Klin. Wo. 1934, 1052.
6. Arndt: Beitr. path. Anat. 79, 523 (1928).
7. Arnold: Virch. Arch. 135, (1894).
8. Aschner, B.: Wiener Klin. Wo. 1909, 1730 zit. n. Witthauer (151).
9. Banting and Best: Journ. of laborat. a. clinic med. 7, 251 (1922).
10. Bauer, Julius: Wiener Klin. Wo. 1934, 1371.
11. Bauer Th.: Wiener Klin. Wo. 1913, 1236.
12. Berblinger: M. Hirsch's Handb. der inn. Sekretion I., 910 (1932).
13. Bernstein, S.: Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 15, 86 (1914).
14. Bernstein, S. und Falta: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 125, 231 (1918).
15. Biedl, A: Innere Sekretion, 2. Aufl. Bd. 2, Bln. 1913.
16. Blum, L. et Schwab, H.: C. r. Soc. de Biol. Paris 89, 195 (1923).
17. Boenheim F. u. Heimann: D. m. W. 1930, Nr. 43.
18. — Verh. d. 42. Kongr. für innere Med. Wiesbaden 1930.
19. Böhm, F.: Z. f. exp. Med. 84, 689 (1932).
20. Borchardt: Zeitschrift f. klin. Med. 66, 332 (1908).
21. Braier, B.: Rev. Soc. argent. Biol. 7, 283 (1931), C. r. Soc. Biol. Paris 107, 1195 (1931).
22. Brandis: Zit. nach Witthauer (151).
23. Brugsch Th.: Zeitschr. f. exp. Path. 18, 269 (1916).
24. Brugsch, Th., Dressel u. F. H. Lewy: Kongr. f. inn. Med. 1920.
25. — Klin. Wo. 1922, 1280.
26. Buda u. Jancso: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 60, 385 (1898).
27. Buffano: La Riforma medica 1931, 50.
28. Christoffersen: zit. nach H. Lucke (96).
29. Colin, Drouet, Vatrin et Florentin: Zit. n. H. Lucke (96).
30. Cohn und Goldstein: Dtsch. Z. Nervenheilk. 103, 225 (1927).
31. Comte L.: Zieglers Beitr. 23, 90 (1898).
32. Cushing: zit. n. J. Bauer (10).
33. — Lipincott 1911.
34. — J. amer. med. Ass. 99, 281 (1932).
35. — zit. n. Lichtwitz (94).
36. — zit. n. J. Wilder (148).
37. — Bull Hopkins Hosp. 50, 137 (1932).
38. — Arch. int. Med. 51, 487 (1933).
39. Dallemagne: zit n. Dawidoff u. Cushing (40).

40. Dawidoff u. Cushing: Arch. of intern. Med. 39, 751 (1927).
41. Depisch F. u. R. Hasenöhrl: 39. Kongreß für inn. Med. (1927).
42. Dibold H.: D. M. W. 1931, 1622.
43. Eaves and Clark: J. of Physiol. 62,1; 62,7 (1926).
44. Ehrhardt: Halban Seitz Handb. d. Biol. u. Pathol. d. Weibes Bd. 8, 3 1589.
45. Eidelsberg J.: Proc. Soc. exp. Biol. 29, 959 (1932).
46. Ellis A. and Trumbull: Lancet 1,1200 (1924).
47. Erdheim u. Stumme: Berl. Kin. Wo. 1908, 1031.
48. Evans, Meyer and Simpson: Mé'm, of the Univ. of California Vol. 11.
49. Evans, Meyer u. Reichert: Proc. Soc. exp. Biol. 29, 857 (1932).
50. Falta u. F. Högler: Klin. Wo. 1930, 1807.
51. Falta: Diskussionsbemerkg. auf d. 45. Kongress f. inn. Med. Wiesbaden 1933.
52. Fernbach: Z. f. klin. Med. 122, 595 (1932).
53. Fluch M., Greiner u. O. Loewi: Klin. Wo. 1934, 24, 883.
54. Fraenkel, A., Stadelmann u. Benda: D. M. W., 1901, 536.
55. Franchini, G.: Berl. Klin. Wo. 1910, 613, 670, 719.
56. Frank: Kongr. f. inn. Med. 1913, 166.
57. Frank u. Notmann: M. m. W. 1920, 1433.
58. — Klin. Wo. 1926, 688.
59. Frazier: Arch. of Neurol. 28,1 zit n. Lucke (96).
60. Fry H. B.: Quart. journ. of med. 8, 177, 1915.
61. Fukui, T.: Pflügers Arch. 210, 426 (1925).
62. Funzi: zit. n. Lucke (96).
63. Geiling, Campbell a. Ishikawa: Journ. of pharmac. 31, 247 (1927).
64. Goetsch, Cushing, Jacobson: Bull Hopkins Hosp. 22, 243 (1911).
65. Grevenstuk u. Laqueur: Arch. of Physiol. Bd. 23, S. 2, Abt. 1 zit. n. Wilder (148).
66. Hansemann: Berl. Klin. Wo. 34, 417 (1897).
67. Hantschmann: Dt. Arch. f. klin. Med. 176, 397 (1934).
67a. Heiberg, K. A.: Virch. Arch. 204, 175 (1911).
68. Herxheimer G.: Handb. d. inn. Sekr. v. M. Hirsch, Bd. 1, 24 (1932).
69. Hetzel: Lancet 210 (1926) zit. n. Herxheimenr (68).
70. Hinsdale: Amer. med. 4 (1898).
71. Högler, F.: Wiener Klin. Wo. 1932, 1244.
72. Högler u. Zell: Z. f. exp. Med. 84 (1932).
73. — Klin Wo. 1932, 1190, 1191.
74. — Z. f. exp. Med. 86, 158 (1933).
75. Hoff: Diskuss. Bemerkg. auf d. Kongr. f. inn Med. Wiesbaden 1933.
76. Houssay et Magenta: C. r. Soc. Biol. Paris 92, 822 (1925).
77. — C. r. Soc. Biol. Paris, 97, 596 (1927).
78. Houssay et Potick: C. r. Soc. Biol. Paris 101, 2 (1929).
79. Houssay u. Biasotti: Pflügers. Arch. H. 227; 239, 657, 664 (1931).
80. — Klin. Wo. 1933, 773.
82. Jakob: zit. n. Wilder (147).

83. John: Arch. of intern. med. 37, 489 (1926).
84. Johns, O'Mulveny: Potts and Laughton: Transect. of the soc. of Canada V, 20, 243 (1926), Amer. journ. of physiol. 80, 100 (1927).
85. Kehrer E.: Halban Seitz Handb. d. Biol. u. Pathol. d. Weibes Bd. 6, 2 (1932).
86. Keppler E. J.: Proc. of the Staff meeting of the Mayo Clinic 9, 169 (1934) 8, 7, 102 (1933).
87. Kiyono: Virch. Arch. 262, 149 (1926).
88. Klug: Dt. Ztschr. f. Chirurgie 212, 5 (1928).
89. Kraus E. J.: Virch. Arch. 228, 68 (1920).
90. — Beitr. z. path. Anat. 68, 1258 (1921).
91. Kraus, E. J., und Reisinger: Frankf. Ztschr. f. Path., 30, 68 (1924).
92. Laquer: Amer. J. of Physiol. 90, 424 (1929).
93. Lépine: Diabète sucré, Paris 1909.
94. Lichtwitz: Verhandl. 42 Inn. Med. (1930) 35.
95. Loeb: Zbl. f. inn. Med. 9, 893, 1898.
96. Lucke, Hans: Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde 46, 94. Berlin 1934.
97. — Z. f. Konstitutionslehre 14, 430 (1929).
98. — Z. f. klin. Med. 122, 23 (1932).
99. — Klin. Wo. 1932, 40. 1678.
100. — Klin. Wo. 1932, 1988.
101. — Z. f. exp. Med. 87, 103 (1933).
102. Lucke, Hans u. O. Berger: Z. f. exp. Med. 87, 103 (1933).
103. — Z. f. exp. Med. 90, 162 (1933).
104. Lucke, Hans u. Duensing: Z. f. exp. Med. 91; 106, 483, 492, 689, 696, 704 (1933).
105. — Ref. auf d. 45. Kongr. Wiesbaden 1933.
106. Marek, R.: Zentr. Bl. f. Gyn. 38, 265 (1914).
107. v. Mering u. Minkowski: Arch. f. exp. Path. 26, 371 (1890).
108. — Berl. Klin. Wo. 1892, 90.
109. Meng: Frankf. Zschr. f. Pathol. 36, 650 (1928).
110. Muthmann, W.: Zeitschr. f. exp. Med. 81, 13 (1932).
111. Nielsen O. J.: Hosp. Tid. 1931, 781.
112. Nonne: Neurol. Zbl. Bd. 11, 690, zit. n. Wilder (148).
113. Noorden, C.: D. Zuckerkrankheit u. ihre Behandlung Berlin 1917.
114. — Med. Klin. 1933, 1, 39, 78.
115. Norris: zit. n. Heiberg (67a).
116. Novak, Porges u. Strisower: Z. f. klin. Med. 78, 143 (1913). zit. n. Rosenberg (126).
117. Oppenheimer, A.: Klin. Wo. 1930, 7.
118. Pollak, L.: Ergebnisse der inn. Med. 23, 336.
119. Pribram: Virch. Arch. 264, 298.
120. Putnam, T.: Klin. Wo. 1932, 969.
121. Raab, W.: Klin. Wo. 1934, 281.
122. Ravaut: Zit. n. Wilder (148).

123. Reichenstein, M.: Wiener Klin. Wo. 1909, 1445.
124. Reiche: Med. Klin. 23, 1569, zit. n. Wilder (148).
125. Reye: D. M. W. (1928, 696).
126. Rosenberg, Max: Berichte über d. gesamte Gynäk. u. Geburtshilfe 14, 337 (1928).
127. — Klin. Wo. 1932, 2097.
128. — M. Hirsch's Handb. d. inn. Secr. Bd. 3, 2, S. 1535 (1933), Bd. 2, 1 (1929).
129. Sachs and Macdonald M. E.: Arch. of Neur. and Psych. 13, 335 (1925)
130. Saltzmann F. u. Olin J.: Acta med. scandin. 56, 523 (1922).
131. Schiff: Wiener Klin. Wo. 73, 1054.
132. Schwab E.: Zbl. Path. 33, 482 (1923).
133. Simmonds: D. M. W. 1914, 323.
134. Stenström: Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 152, 173, 1926.
135. — Arch. klin. Med. 153, 181.
136. Sternberg: Nothnagels Handb. d. spez. Path. Wien 1897.
137. Strauß: Abh. Verd. u. Stoffwechselkrankheiten 10. H. 8, zit. nach Wilder (148).
138. Strümpell, A.: Dt. Zeitschr. f. Nerv. Heilk. 11, 51 (1897).
139. Suchier: M. M. W. 1927, 1795.
140. Tauber A.: Med. Klin. 23, 1447. Zit. n. Wilder (147).
141. Tannhauser S.: Klin. Wo. 1931, 1786.
142. Thür, W.: Frankf. Zschr. f. Pathologie, 36, 660 (1928).
143. Ulrich, H.: Arch. of internal med. 41, 875 (1928).
144. Umber u. Rosenberg: Klin. Wo. 1925, 583.
145. Verron, O.: Zbl. f. allg. Pathol. 31, 521 (1921).
146. Weichselbaum: Sitz. Ber. d. k. k. Akad. d. Wissensch. 1910.
147. Wilder, J.: Dt. Zeitschr. f. Nerv. Heilkunde 112, 192 (1930).
148. — Zbl. f. gesamte Neurologie 56, 1 (1930).
149. — Zeitschr. f. d. gesamte exp. Med. 76, 136 (1931).
150. Wislicki: Ztschr. f. klin. Med. 119, 745 (1931).
151. Witthauer: Ztschr. f. gesamte Neurologie 77, 422 (1922).
152. Zloczower: Zschr. f. exp. Med. 37, 68 (1923).
153. Zondek, B.: Die Hormone des Ovariums und d. HVL. Berlin, J. Springer 1931.

Lebenslauf

Ich, Henryk Domb, wurde am 19. Mai 1908 als Sohn des Kaufmanns Benjamin Domb und seiner Ehefrau Mina geb. Seidel zu Kalisz geboren. In Posen besuchte ich das Deutsche Gymnasium bis zur Untersekunda, dann nach Umzug meiner Eltern nach Berlin, das Schiller-Realgymnasium zu Charlottenburg, an dem ich am 11. September 1928 das Zeugnis der Reife erhielt. Meine medizinische Studienzeit verbrachte ich in Berlin.